



<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>A61K 9/08, A61M 1/14, 1/28, A61K 47/12</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO99/09953</b>  <b>(43) 国際公開日</b> <b>1999年3月4日(04.03.99)</b>
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP98/03674 <b>(22) 国際出願日</b> 1998年8月19日(19.08.98) <b>(30) 優先権データ</b> 特願平9/240231 1997年8月22日(22.08.97) <b>JP</b> <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 清水製薬株式会社 (SHIMIZU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒424-0911 静岡県清水市宮加三235番地 Shizuoka, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 菊地 琢己(KIKUCHI, Takumi)[JP/JP] 〒424-0902 静岡県清水市折戸487番地の7 Shizuoka, (JP) 平野 幸一(HIRANO, Kouichi)[JP/JP] 〒424-0841 静岡県清水市追分2丁目13番35号 Shizuoka, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 草間 攻(KUSAMA, Osamu) 〒102-0072 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル7階 Tokyo, (JP)		<b>(81) 指定国</b> AU, CA, CN, JP, KR, SG, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE). <b>添付公開書類</b> 国際調査報告書
<b>(54) Title: GLUCOSE-CONTAINING PREPARATION</b> <b>(54) 発明の名称</b> ブドウ糖含有製剤  <b>(57) Abstract</b> A neutral glucose-containing preparation having a pH value close to that of physiological saline and being excellent in stability, which is a transfusion preparation wherein the formation of glucose decomposition products as the by-product is suppressed and the content of formic acid is minimized. More particularly, a glucose-containing preparation composed of a solution 1 and a solution 2 packed separately, wherein: (a) the solution 1 contains 2 to 50 % of glucose and has a pH value regulated to 3 to 5 by an organic acid-based buffer; (b) the solution 2 contains an alkalinizing agent and has a pH value of 8 to 13 as a pH regulating solution for the above solution 1; and (c) the preparation solution obtained by mixing the solution 1 with the solution 2 has a glucose concentration of 1 to 15 % and a pH value falling within a range of from 6 to 8. It is used, in particular, as peritoneal perfusates typified by one employed in CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis).		

(57)要約

安定性に優れており、生理的pHに近い中性のブドウ糖含有製剤において、ブドウ糖の分解物の副生成を抑え、ギ酸の含有量を極力低下させた、輸液製剤であり、具体的には、相互に分離収納された第1液と第2液とからなり、

(a) 第1液はブドウ糖を2～50%含有し、かつ、有機酸系緩衝液にてpHを3～5に調整されており、

(b) 第2液はアルカリ化剤を含有し、前記第1液に対するpH調整液としてpHが8～13の値を有し、

(c) 第1液と第2液とを混合し得られる製剤溶液中のブドウ糖濃度が1～15%となり、かつ、その溶液のpHが6～8の範囲内となる、

前記第1液および第2液から構成されるブドウ糖含有製剤である。

特に連続携帯式腹膜透析(CAPD:Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis)用灌流液をはじめとする腹膜灌流液に使用される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン				

## 明 細 書

## ブドウ糖含有製剤

## 5 技術分野

本発明は、ブドウ糖含有製剤に関し、詳細には、生理的 pH に近い中性のブドウ糖含有輸液製剤、特に、連続携帯式腹膜透析 (CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) 用灌流液をはじめとする腹膜灌流液製剤に関する。

## 10 背景技術

CAPD 灌流液に代表される腹膜灌流液は、腎機能を失った腎不全患者が、腹膜を通して老廃物の排泄を行い、さらには種々の体液成分のバランスを確保するために用いられている透析用の灌流液である。このような灌流液には、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等の電解質成分、アルカリ化剤として乳酸、酢酸、炭酸、重炭酸、クエン酸、ピルビン酸等の塩が配合されているとともに、灌流液の限外濾過を確保するために浸透圧物質としてブドウ糖が含有されている。

ところで、浸透圧物質としてブドウ糖を含有する輸液製剤については、製剤学的にいくつかの問題点がある。例えば、中性ないし塩基性の pH を有するブドウ糖含有水溶液を加熱した場合には、水溶液中のブドウ糖が熱変性し、カルメラ化を起し、さらにはブドウ糖自体の分解が促進されるといった問題がある。

その一方で、輸液製剤である灌流液製剤の pH は、生理的 pH に近い中性ないし塩基性の pH であることが要求されている。そのため、かかる pH 値を有するブドウ糖含有の灌流液製剤を調製し、加熱滅菌することは、製剤液中のブドウ糖の分解を促進してしまい、灌流液製剤の安定性の面からみて好ましいものではない。また、ポリグリコールのようなブドウ糖重合体を含有する製剤においても、

このような問題は同様に内在している。

したがって、かかる問題を解消するべく、灌流液製剤として2つの異なるパッケージを用いて、一方のパッケージにある特定条件下で、ブドウ糖含有水溶液を充填し、他方のパッケージに電解質成分等の水溶液を充填した後、加熱滅菌し、  
5 使用時に両者を混合することにより、生理的pHに近い灌流液とする製剤が提案されている。

例えば特開平3-195561号公報には、ブドウ糖を含有する第1の液と、ブドウ糖の熱分解を促進する成分を含有する第2の液を、それぞれ別個に収納して蒸気滅菌する、各種輸液剤、腹膜透析液あるいは血液保存液となるブドウ糖含有液が開示されている。  
10

また、特表平7-500992号公報には、小液量であり、かつ高濃度のブドウ糖含有水溶液と、ブドウ糖不含有の大液量の塩類等を含有する水溶液とからなる、別個に包装され滅菌した腹膜灌流液製剤が開示されている。

これらの公報が提供するブドウ糖含有の灌流液製剤は、ブドウ糖含有水溶液を加熱滅菌するに際して、ブドウ糖の熱分解を回避するために、かかる熱分解を促進する成分をブドウ糖溶液と分離し、別の溶液中に充填し、ブドウ糖の分解を回避することを意図する考え方によるもの（特開平3-195561号）、あるいはブドウ糖含有水溶液を、小液量で、かつ高濃度にするにより、ブドウ糖分解物の発生を抑えようとするもの（特表平7-500992号）である。  
15  
20

しかしながら、これら公報が提供する灌流液製剤にあつては、別個に収納されるブドウ糖含有水溶液のpHが高いものであることから、安定性の面ではいまだ満足し得るものとは言い難い。すなわち、長期保存に伴い、水溶液中に含有されているブドウ糖が徐々に分解し、ブドウ糖含有水溶液として安定なpH領域である3~5の範囲に移行し、その結果、溶液自体の液性が、酸性サイドに変化してしまう問題点がある。したがって、保存に従い液性の変化を生じさせるような製  
25

剤は、安定性の面からみて、製品として好ましいものとはいえない。

かかる問題点を解決するものとして、最近、第1液としてブドウ糖を含有し、かつ乳酸イオンを含有しないpH4～5の水溶液と、乳酸ナトリウムを含有する第2液からなり、第1液と第2液を混合した後の溶液のブドウ糖濃度が5～50 g/Lで、pHが6～7.3の範囲に入るようにされ、第1液と第2液との体積比が5：5～9：1となる腹膜透析液調製用溶液セットが提案されている（特開平8-131542号）。

この公報における溶液セットでは、加熱滅菌時のブドウ糖の分解が乳酸イオンにより促進されることより、ブドウ糖と乳酸イオンとを別個に充填し、加熱滅菌するべく、ブドウ糖と一緒に乳酸イオンを介在させないで低いpHとした点、ならびにブドウ糖含有溶液と不含有溶液との体積比率、すなわち、ブドウ糖含有水溶液の体積を大きくした点に特徴があるものである。このような溶液セットとすることにより、加熱滅菌後に混合した場合であっても、生理的pHに近い腹膜透析液が得られるとされている。

しかしながら、該公報が提案する溶液セットにあつては、第1液は、ブドウ糖の加熱滅菌による熱分解を回避するために、その溶液のpHを、酸性領域（pH4～5）としたブドウ糖含有水溶液にしているが、保存による第1液中のブドウ糖の分解を完全に回避したものとはいい難く、いまだ満足するものではない。

20

ところで、中性ないし塩基性のpH領域のブドウ糖含有水溶液は、保存安定性が悪く、加熱もしくは長期保存に伴ってブドウ糖が徐々に分解を起こし、5-ヒドロキシメチルフルフラノール（5-HMF）、ギ酸等の分解物を生じることが知られている。特にギ酸は、その酸性度がかなり高いものであり、分解物の増大により溶液自体の液性は、安定な酸性領域であるpH3～5へと移行する。さらにはその毒性も無視し得ないものである。

25

したがって、かかるブドウ糖の分解、特に長期保存条件下におけるギ酸の副生成を極力回避した、製剤学的に安定な、ブドウ糖含有の輸液製剤の開発が強く要望されていた。

## 5 発明の開示

本発明は、上述した問題点を解決し、ブドウ糖含有水溶液の安定化を図った輸液製剤、特に、生理的 pH に近い中性のブドウ糖含有製剤において、ブドウ糖の分解物の副生成を抑え、ギ酸の含有量を極力低下させた、輸液製剤を提供することを課題とする。

- 10 その中でも本発明は特に、連続携帯式腹膜透析 (CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) 用灌流液をはじめとする腹膜灌流液としてのブドウ糖含有輸液製剤を提供することを課題とする。

そのための手段として本発明は、相互に分離収納された第 1 液と第 2 液とから  
15 なり、

- (a) 第 1 液はブドウ糖を 2 ～ 50 % 含有し、かつ、有機酸系緩衝液にて pH を 3 ～ 5 に調整されており、  
(b) 第 2 液はアルカリ化剤を含有し、前記第 1 液に対する pH 調整液として pH が 8 ～ 13 の値を有し、  
20 (c) 第 1 液と第 2 液とを混合し得られる製剤溶液中のブドウ糖濃度が 1 ～ 15 % となり、かつ、その溶液の pH が 6 ～ 8 の範囲内となる、  
前記第 1 液および第 2 液から構成されるブドウ糖含有製剤を提供する。

本発明は、その具体的な一つの態様において、上記したブドウ糖含有の第 1 液  
25 における有機酸系緩衝液が、乳酸緩衝液、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液またはピルビン酸緩衝液であり、特に、乳酸緩衝液が乳酸ナトリウムおよび乳酸からなる

緩衝液であり、酢酸緩衝液が酢酸ナトリウムおよび酢酸からなる緩衝液であり、クエン酸緩衝液がクエン酸ナトリウムおよびクエン酸からなる緩衝液であり、ピルビン酸緩衝液がピルビン酸ナトリウムおよびピルビン酸からなる緩衝液であるブドウ糖含有製剤である。

- 5      さらに本発明は、より具体的な態様として、上記第 2 液中のアルカリ化剤が、乳酸、酢酸、炭酸、重炭酸、クエン酸、ピルビン酸の塩であるブドウ糖含有製剤である。

- また本発明は、当該第 2 液における pH が 8 ～ 13 である調製液が、水酸化ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液または炭酸ナトリウム水溶液である  
10    ブドウ糖含有製剤である。

- さらにまた、本発明のブドウ糖含有製剤のより具体的なひとつの態様は、例えば、塩化ナトリウム、塩化亜鉛、塩化マグネシウム、塩化カリウム等の塩化物、炭酸塩、酢酸、乳酸、グルコン酸等の有機酸塩などの電解質成分の少なくとも 1 種またはそれ以上を、前記した第 1 液または第 2 液のいずれか一方または両者に  
15    配合させたものでもある。

- すなわち、本発明者らの鋭意検討の結果、高濃度のブドウ糖含有水溶液について、有機酸系緩衝液により安定な酸性領域の pH である 3 ～ 5 の範囲に調整したものは、加熱滅菌条件下ないし長期保存条件下でもブドウ糖自身の熱分解等による 5-HMF あるいはギ酸等の分解物の生成が抑制され、ギ酸の含有量について  
20    は、経時的に減少されているものであることを新規に見いだしたのである。

- 特に、後記する試験例の結果からも明らかなように、本発明が提供するブドウ糖含有製剤における、ブドウ糖を高濃度で含有する第 1 液にあっては、乳酸等の有機酸系緩衝液を配合し、その溶液の pH を調整し、溶液自体に緩衝性をもたせたことにより、ギ酸生成が抑制され、さらに副生したギ酸も、その含有量が経時的に減少しているが、pH 無調整のブドウ糖含有水溶液では、逆にギ酸の含有量

が経時的に増大しているのである。

このことは、例えば、ブドウ糖含有水溶液のpHが無調整であれば、溶液中のブドウ糖の分解が進み、ギ酸の含有量が増大し、その結果、溶液のpHが低下していくのに対して、本発明のブドウ糖含有水溶液にあっては、有機酸系の緩衝剤  
5 を使用することによりその溶液のpHを調整したために、pHの低下が観察されず、また、ギ酸の含有量が低下する。

さらに、本発明者らの検討によれば、このようなブドウ糖含有水溶液を、電解質成分を含有するpH調整液により混合し、生理的pHに近い中性のブドウ糖含有輸液製剤としたものは、これまでに提案されている輸液製剤に比較して、安  
10 定性が極めて良好であることが確認された。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明は、以上のような、全く新規な検討の結果に基づいて完成されたものであり、したがって、本発明が提供するブドウ糖含有製剤は、第1液としてブドウ  
15 糖を含有し、かつ、その溶液のpHが有機酸系緩衝液にて3～5の値の範囲内になるように調整されている点にひとつの特徴を有するものである。

そのような有機酸系緩衝液としては、乳酸緩衝液、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液またはピルビン酸緩衝液が好ましく、具体的には、乳酸ナトリウムおよび乳酸からなる乳酸緩衝液、酢酸ナトリウムおよび酢酸からなる酢酸緩衝液、クエン酸  
20 およびクエン酸ナトリウムからなるクエン酸緩衝液、ピルビン酸およびピルビン酸ナトリウムからなるピルビン酸緩衝液である。また、これら有機酸ナトリウム塩の代わりに、カリウム塩等を用いてもよい。

かかる有機酸系緩衝液により、ブドウ糖含有水溶液のpHを、安定pH領域である3～5に調整させた結果、加熱滅菌される場合においてもブドウ糖自身の分  
25 解物の副生成を回避することができ、単にブドウ糖溶液を電解質液と分離収納したもののより長期保存安定性に優れたものとなる。



一方、本発明が提供するブドウ糖含有輸液製剤における第2液としては、アルカリ化剤を含有し、上記の第1液に対するpH調整液として、その溶液のpHが8～13の値を有するものである。

このようなpH調整剤としては、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸ナトリウムがあげられ、なかでも炭酸水素ナトリウムまたは炭酸ナトリウムにより所望のpH値となるように調整されたものが好ましい。

また、アルカリ化剤としては乳酸、酢酸、炭酸、重炭酸、クエン酸またはピルビン酸の塩があげられ、なかでも乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、特に乳酸ナトリウムが好ましく使用される。

10

本発明のブドウ糖含有製剤は、上記の第1液と第2液が相互に分離収納されており、第1液と第2液とを混合して得られる実際の輸液製剤溶液中のブドウ糖濃度が1～15%となり、かつ、その溶液のpHが6～8の範囲内となるように構成され、さらにその輸液製剤としては、全量が500ml～5,000ml程度の容量となるようにされているものである。

15

したがって、ブドウ糖を含有する第1液中におけるブドウ糖の含有濃度としては、2～50%の濃度としておくのが好ましく、かかるブドウ糖含有濃度においてその溶液のpHが3～5になるように有機酸系緩衝液により調整されているものである。

20

一方、この第1液に対応するpH調整液としての第2液のpHは8～13の値を有するものであるが、第1液の溶液容量に対し、両者を混合した後のブドウ糖含有輸液製剤のpHが生理的中性領域である6～8の範囲内になるようなpH調整液としての溶液容量を有することが必要である。本発明が提供する輸液製剤の溶液容量が、通常全量としてほぼ500mlないし5,000mlの容量である点から判断すると、第1液と第2液の容量の比率は、第1液の溶液量1に対して第2液の溶液量が1～9となるように分離収納されるのが好ましく、第1液の溶

25

液量 1 に対して第 2 液の溶液量が 1 ～ 7 となるように分離収納されるのが特に好ましい。

例えば、輸液製剤として 1, 0 0 0 m l 製剤の場合には、第 1 液であるブドウ糖含有溶液を 1 2 5 m l ～ 4 0 0 m l とし、第 2 液である p H 調整液を 8 7 5 m l ～ 6 0 0 m l とし、その全量が 1, 0 0 0 m l となるように分離収納するのがよい。なお、他の製剤容量を希望する場合には、上記に例示した第 1 液ならびに第 2 液の溶液容量に比例してそれぞれの液を分離収納すればよい。

本発明が提供する、相互に分離収納された第 1 液ならびに第 2 液からなるブドウ糖含有製剤は、C A P D 用灌流液をはじめとする輸液製剤であるため、輸液製剤としては塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等の電解質成分が配合されている。これらの電解質成分については、その少なくとも 1 種またはそれ以上を、第 1 液または第 2 液のいずれか一方、または両者に配合してもよいものである。

しかしながら、電解質成分としてカルシウムの配合を意図する場合には、このものを第 2 液中に配合させると、p H 調整剤である配合成分と反応して、不溶性のカルシウム塩を形成することがあることより、第 1 液中に配合させるのがより好ましい。

なお、これらの電解質成分についての配合量は、第 1 液と第 2 液とが混合されて得られる本発明の輸液製剤中において、ナトリウムイオン濃度が 1 0 ～ 1 6 0 m E q / L、カルシウムイオン濃度が 0 ～ 5 m E q / L、マグネシウムイオン濃度が 0 ～ 5 m E q / L、塩素イオン濃度が 1 0 ～ 1 6 0 m E q / L、カリウムイオン濃度が 0 ～ 2 0 m E q / L、アルカリ化剤濃度 1 0 ～ 6 0 m E q / L となるような量であるのがよい。

25

以上のように構成される本発明のブドウ糖含有製剤は、なかでも C A P D 用腹

膜灌流液として好ましく使用される。

したがって、本発明のより具体的な態様としては、相互に分離収納された第1液と第2液とからなり、第1液はブドウ糖を2～50%含有し、かつ、乳酸緩衝液にてpHを3～5に調整されており、第2液はアルカリ化剤として乳酸ナトリウムを含有し、前記第1液に対するpH調整液としてpHが8～13の値を有し、第1液と第2液とを混合したときに得られる製剤溶液中のブドウ糖濃度が1～15%となり、かつ、その溶液のpHが6～8の範囲内となる、前記第1液および第2液から構成されるCAPD用灌流液製剤である。なお、その場合において、添加される電解質成分として、Naイオン濃度：125～150mEq/L，Kイオン濃度：0～5mEq/L，Caイオン濃度：0～5.0mEq/L，Mgイオン濃度：0.5～3.0mEq/L，塩素イオン濃度：90～120mEq/L，アルカリ化剤：30～60mEq/Lとなるように配合されたものが特に好ましい。

本発明が提供するブドウ糖含有製剤は、第1液と第2液とが相互に分離収納されており、その態様は、両者が使用時に無菌的に連結可能な連結部を備えた独立した2つのバッグに充填され、滅菌処理したセットとしての形態を有するものであっても、また外部から操作して、隔壁を破壊し連通させることができる連結通路あるいはヒートシールによって隔離された2つのチャンバーを備えた容器内の個別チャンバー内に第1液および第2液のそれぞれを充填し、滅菌したものであってもよい。

基本的には、個々独立した2個の容器を無菌的に混合してひとつの輸液製剤とする、この技術分野で知られている容器を用いて製剤化できるものであって、上記のものに限定されず、種々の変形例があることに注意すべきである。

25

実施例

以下に本発明のブドウ糖含有製剤についての特徴を、具体的試験例ならびに実施例等を説明することにより更に詳細に説明していく。

### 1. 試験例 1：ブドウ糖含有の第 1 液の安定性試験

- 5      ブドウ糖の 10% 含有水溶液を用い、乳酸ナトリウム 0.3 mEq/L および乳酸 0.4 mEq/L によりその pH をほぼ 4.5 とした溶液を調整した。試験対照液として、pH 無調整の 10% ブドウ糖水溶液を用い、その両者について加熱滅菌を行い、ブドウ糖水溶液における分解物の生成、ならびに pH の変化を観察した。
- 10      ブドウ糖の分解物としては、5-HMF の生成を、検出波長 284 nm における HPLC にて測定し、またギ酸の生成を、検出波長 210 nm における HPLC にて測定した。

その pH 変化ならびに分解物の生成変化を第 1 表に示した。

第 1 表：安定性試験結果

	本発明のブドウ糖 含有の第 1 液	無調製のブドウ糖 水溶液
調製時 pH 値	4.5	5.94
加熱滅菌後の pH 値	4.43	4.60
5-HMF	3.73 ppm	4.31 ppm
ギ酸	0.018 w/v%	0.021 w/v%

15

表中の結果からも判明するように、本発明の第 1 液であるブドウ糖含有水溶液は、乳酸緩衝液として乳酸ナトリウム (0.3 mEq/L) および乳酸 (0.4 mEq/L) により、その pH は最初の段階では 4.5 であったものが変動せず、5-HMF の生成を抑制することができると共に、分解物生成の最初の段階

20      におけるギ酸の生成も抑制していることが理解される。

## 2. 試験例 2 : 第 1 液ならび第 2 液の調製およびその混合試験

下記の第 2 表に記載した処方により、第 1 液としてブドウ糖をそれぞれ 6 %、10 %ならびに 16 %含有する水溶液を、乳酸緩衝液（乳酸ナトリウム／乳酸）によりその pH を 3 ~ 5 の範囲内になるように調整した。

- 5      一方、第 2 液として、混合時のトータル濃度が 40 mEq / L の所望量となるよう乳酸ナトリウムを含有し、第 2 表に示した第 2 液としての pH 8 ~ 13 を有する第 1 液に対する pH 調整液を調製した。

- 10      なお、電解質成分として、第 2 液中には塩化ナトリウムならびに塩化カルシウムを所望量で配合し、塩化カルシウムは第 1 液中に所望量配合した場合と、配合しない場合の両方を行った。

15

20

25

第2表：第1液の調製／第2液の調製—その混合試験（輸液製剤）結果

溶液比 第1液 第2液		第1液（ブドウ糖含有水溶液）				第2液（pH調製液）				第1液+第2液 （輸液製剤） pH
		ブドウ糖濃度（%）	有機酸系緩衝液（mEq/L）		pH	pH調製剤（mEq/L）		pH		
			乳酸Na	乳酸		Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>			
1：3	6		0.3	1.0	3.70	0.3	—	9.62	7.21	
				0.9	3.74			9.72	7.37	
	10		0.3	1.0	3.68			9.62	7.22	
				0.9	3.72			9.71	7.33	
	16		0.2	0.7	3.75			9.63	8.15	
				1.0	3.60			9.63	7.15	
		0.3	0.7	3.78	9.64			8.12		
			1.0	3.65	9.63			7.15		
			1.0	3.65	9.63			7.21		
			0.9	3.69	9.72			7.28		
1：3	16		0.3	0.8	3.56	—	1.0	8.32	6.81	
					3.56		2.0	8.62	7.21	
					3.56		3.0	8.73	7.53	
					3.58		2.5	8.66	7.34	
					3.57		3.0	8.54	7.36	
2：3	16		0.3	0.8	3.83	—	3.8	8.41	7.30	
					3.72		3.8	8.42	7.18	
					3.63		3.8	8.42	7.05	
					3.83		4.0	8.53	7.39	
					3.72		4.0	8.50	7.25	

上記処方により調製され得られた第1液と第2液を用い、第1液を500mlおよび第2液を1, 500mlとして両者を混合（第1液：第2液の容量比＝1：3）し、全量が2, 000mlとなる輸液製剤を調製し、その時のpH値の変化を観察した。

- 5     なお、第1液を800mlと第2液を1, 200mlとして両者を混合（第1液：第2液の容量比＝2：3）し、全量が2, 000mlとなる輸液製剤も調製し、その時のpH値の変化を観察した。

その結果を第2表中に第1液＋第2液のpH値として示した。

- 10    上記の表中の結果からも判明するように、第1液と第2液を混合して得た本発明のブドウ糖含有輸液製剤は、そのpHが生理的中性の領域である7の値付近に調整され、かつ輸液製剤の安定性も極めて良好なものであることが認められた。

### 3. 試験例3：第1液（ブドウ糖含有水溶液）に対する滴定酸度試験

- 15    本発明の第1液として、ブドウ糖を10%含有する水溶液を用い、その水溶液に有機酸系緩衝液として乳酸緩衝液または酢酸緩衝液を用い、pHが3～5の範囲内に入るように調整した検体を調製した。

なお、検体としては以下の各検体を調製した。

検体No.1：乳酸ナトリウム 1.0mEq/L および乳酸 0.3mEq/L : pH 4.38

- 20    検体No.2：乳酸ナトリウム 0.3mEq/L および乳酸 1.0mEq/L : pH 3.62

検体No.3：酢酸ナトリウム 1.0mEq/L および酢酸 0.3mEq/L : pH 5.03

検体No.4：酢酸ナトリウム 0.3mEq/L および酢酸 1.0mEq/L : pH 4.22

- 25    上記の各検体100mlを用い、0.1規定（100mEq/L）の水酸化ナトリウム水溶液で滴定し、その検体溶液のpHがほぼ7.4となる時の滴定液を自動滴定装置により測定した。

各検体溶液に対する滴定溶液は以下のとおりであった。

検体No. 最終pH値／その時の0.1規定水酸化ナトリウム水溶液

- 検体No.1: pH7.55 / 0.032mEq (0.32ml / 100ml)  
検体No.2: pH7.41 / 0.087mEq (0.87ml / 100ml)  
検体No.3: pH7.51 / 0.045mEq (0.45ml / 100ml)  
5 検体No.4: pH7.39 / 0.104mEq (1.04ml / 100ml)

上記した結果から判明するように、本発明の第1液であるブドウ糖含有水溶液は、有機酸系緩衝液である乳酸緩衝液あるいは酢酸緩衝液によりそのpHが3～5の範囲になるように調整されているものであるが、上記の滴定酸度からみれば  
10 容易にその溶液のpHを調整し得るものである。特に、第1液を100ml使用した場合、0.1規定の水酸化ナトリウム水溶液でpHを7.4とするのに要する滴定量は2ml以下であることが好ましいことが理解される。

4. 試験例4：高温下長期保存による、第1液（ブドウ糖含有水溶液）中のギ酸の含有量に対する変化（その1）  
15

本発明の第1液として、10%ブドウ糖含有水溶液を用い、その水溶液のpHを、乳酸ナトリウム0.3mEq/Lおよび乳酸0.8mEq/Lにより、ほぼ3.5とした溶液を調製した。対照液として、pH無調整の10%ブドウ糖含有水溶液を用いた。この両者を、温度60℃、湿度30%の条件下のチャンバ  
20 ー内に3週間保存し、1週後、2週後および3週後のそれぞれの水溶液中における分解生成物であるギ酸の含有量の経時的変化を観察した。

なお、ギ酸の定量は、検出波長210nmにおけるHPLCで行った。

その結果を、第3表に示した。



第3表：高温保存下におけるギ酸の含有量の変化（単位：ppm）

	1週間後	2週間後	3週間後
本発明のブドウ糖含有 第1液（pH調整）	19	12	8
pH無調整の対照液	22	27	33

表中の結果からも判明するように、本発明のブドウ糖含有の第1液は、その水溶液のpHを乳酸緩衝液により調整することにより、ブドウ糖の分解物であるギ酸の含有量が経時的に減少している。これに対して、対照液であるpH無調整のブドウ糖含有液は、ギ酸の含有量が経時的に増加している。

#### 5. 試験例5：高温下長期保存による、第1液（ブドウ糖含有水溶液）中のギ酸の含有量に対する変化（その2）

本発明の第1液として、7.72%ブドウ糖含有水溶液を用い、そのpHを乳酸ナトリウム0.3mEq/Lおよび乳酸0.3mEq/Lによりほぼ4.11とした溶液を調製した。この溶液を、温度60℃、湿度30%の条件下のチャンバー内に保存し、1, 2, 3, 4ならびに6週後の、ブドウ糖含有水溶液における分解物であるギ酸の含有量を、試験例4と同様に測定し、その経時的変化を観察した。

その結果を、第4表に示した。

第4表：高温保存下におけるギ酸の含有量の変化（単位：ppm）

	調整直後	1週間後	2週間後	3週間後	4週間後	6週間後
ギ酸	74	30	25	21	15	15

表中の結果から明らかなように、この試験例における本発明のブドウ糖含有第1液にあっても、ブドウ糖の分解物であるギ酸の含有量が経時的に減少している

ことが判明する。

以上の試験例の結果から判断すると、本発明が提供するブドウ糖含有製剤における、ブドウ糖含有の第1液は、乳酸等の有機酸を配合し、その水溶液のpHを調整することにより緩衝性をもたせた結果、ギ酸の含有量が経時的に減少されているのに対して、pH無調整のブドウ糖含有水溶液では、逆にギ酸の含有量が経時的に増大していることが判明する。

すなわち、ブドウ糖含有水溶液のpHを無調整のままにしたものは、水溶液中のブドウ糖の分解が進行し、ギ酸の含有量を増大させ、溶液のpHを安定化領域の値まで低下させるメカニズムが働いている。

これに対して本発明のブドウ糖含有水溶液にあつては、有機酸系の緩衝剤を使用することによりその溶液に緩衝性をもたせると共に、溶液のpHをすでに安定領域である3～5に調整してあるため、それ以上のpHの低下は観察されず、また、ギ酸の含有量が経時的に低下するものと考えられる。

15

#### 製剤例

第1液として、ブドウ糖を6%、10%および16%含有し、さらにそこに塩化カルシウム1.028g添加し、乳酸および乳酸ナトリウムにてpHを3～5に調整したブドウ糖含有の500ml水溶液を調製した。

20 第2液として、乳酸ナトリウム11.95g、塩化マグネシウム0.68g、塩化ナトリウム7.17gを添加し、更にそのpHを8～13となるように炭酸ナトリウムあるいは炭酸水素ナトリウムで調整した1,500mlの水溶液を調製した。

上記により得られた各第1液ならびに第2液を相互に分離独立し、使用時に無菌的に連結可能な連結部を有する公知の容器に収納し、加熱滅菌し、本発明のブドウ糖含有製剤を得た。

25

### 産業上の利用可能性

以上のように、本発明によれば、高濃度のブドウ糖含有溶液について、有機酸系緩衝液により安定な酸性領域のpHである3～5に調整したものは、加熱滅菌条件下ないし長期保存条件下でもブドウ糖自身の熱分解等による分解物の生成が

5 回避できるものである。特に、ブドウ糖の分解物であるギ酸の生成を抑制でき、一旦生成したギ酸も経時的に減少するものであって、ギ酸による溶液の変性が無い点で、製剤学的には極めて安定なブドウ糖含有製剤が提供される。

また使用する有機酸系緩衝液についても、混合時のpHに影響を与えない滴定酸度を有するものを適宜選択することができるうえ、このようなブドウ糖含有溶

10 液を、電解質成分を含有するpH調整液により混合し、生理的なpHに近い中性のブドウ糖含有製剤としたものは、極めて安定性が良好である。

したがって、本発明のブドウ糖含有製剤は、輸液製剤、特にCAPD腹膜灌流製剤として優れたものであり、その医療上の価値は多大なものである。

## 請 求 の 範 囲

1. 相互に分離収納された第1液と第2液とからなり、
  - (a) 第1液はブドウ糖を2～50%含有し、かつ、有機酸系緩衝液にてpHを  
5 3～5に調整されており、
  - (b) 第2液はアルカリ化剤を含有し、前記第1液に対するpH調整液としてpHが8～13の値を有し、
  - (c) 第1液と第2液とを混合し得られる製剤溶液中のブドウ糖濃度が1～15%となり、かつ、その溶液のpHが6～8の範囲内となる、
- 10 前記第1液および第2液から構成されるブドウ糖含有製剤。
2. 第1液における有機酸系緩衝液が、乳酸緩衝液、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液またはピルビン酸緩衝液である請求の範囲第1項に記載のブドウ糖含有製剤。
- 15 3. 乳酸緩衝液が乳酸ナトリウムおよび乳酸からなる緩衝液であり、酢酸緩衝液が酢酸ナトリウムおよび酢酸からなる緩衝液であり、クエン酸緩衝液がクエン酸ナトリウムおよびクエン酸からなる緩衝液であり、ピルビン酸緩衝液がピルビン酸ナトリウムおよびピルビン酸からなる緩衝液である請求の範囲第2項に記載のブドウ糖含有製剤。
- 20 4. 第2液中のアルカリ化剤が、乳酸、酢酸、炭酸、重炭酸、クエン酸、ピルビン酸の塩である請求の範囲第1項に記載のブドウ糖含有製剤。
5. 第2液におけるpHが8～13である調製液が、水酸化ナトリウム水溶液、  
25 炭酸水素ナトリウム水溶液または炭酸ナトリウム水溶液である請求の範囲第1項に記載のブドウ糖含有製剤。

6. 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウム等の電解質成分の少なくとも1種またはそれ以上を、第1液または第2液のいずれか一方または両者に配合させた請求の範囲第1項ないし第5項のいずれかに記載のブドウ糖含有製剤。

5

7. 連続携帯式腹膜透析 (CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) 用灌流液である請求の範囲第1項ないし第6項のいずれかに記載のブドウ糖含有製剤。

- 10 8. 相互に分離収納された第1液と第2液とからなり、第1液はブドウ糖を2～50%含有し、かつ、乳酸緩衝液にてpHを3～5に調整されており、第2液はアルカリ化剤として乳酸ナトリウムを含有し、前記第1液に対するpH調整液としてpHが8～13の値を有し、第1液と第2液とを混合したときに得られる製剤溶液中のブドウ糖濃度が1～5%となり、かつ、その溶液のpHが6～8の範囲となる、前記第1液および第2液から構成されるCAPD用灌流液製剤。
- 15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03674

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K9/08, A61M1/14, A61M1/28, A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K9/08, A61M1/14, A61M1/28, A61K47/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 93/19792, A1 (BAXTER DEUT GMBH), 14 October, 1993 (14. 10. 93) & JP, 6-507822, A & EP, 564672, A	1-8
Y	JP, 8-131542, A (Baxter Ltd.), 28 May, 1996 (28. 05. 96) (Family: none)	1-8
Y	WO, 93/9820, A1 (GAMBRO AB), 27 May, 1993 (27. 05. 93) & JP, 7-500992, A & EP, 668785, A & US, 5289644, A	1-8
Y	JP, 9-87182, A (Terumo Corp.), 31 March, 1997 (31. 03. 97) (Family: none)	1-8
A	JP, 8-92070, A (Roussel Morishita Co., Ltd.), 9 April, 1996 (09. 04. 96) (Family: none)	1-8
A	JP, 5-105633, A (Shimizu Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 April, 1993 (27. 04. 93) (Family: none)	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
18 November, 1998 (18. 11. 98)

Date of mailing of the international search report  
1 December, 1998 (01. 12. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP98/03674****C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-195561, A (Japan Medical Supply Co., Ltd.), 27 August, 1991 (27. 08. 91) (Family: none)	1-8

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/03674

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A 61 K 9/08, A 61 M 1/14, A 61 M 1/28, A 61 K 47/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A 61 K 9/08, A 61 M 1/14, A 61 M 1/28, A 61 K 47/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 93/19792, A1 (BAXTER DEUT GMB H), 14日. 10月. 1993年 (14. 10. 93) & JP, 6-507822, A & EP, 564672, A	1-8
Y	JP, 8-131542, A (バクスター株式会社), 28. 5. 1996 (28. 05. 96) (ファミリーなし)	1-8
Y	WO, 93/9820, A1 (GAMBRO AB), 27日. 5月. 1993年 (27. 05. 93) & JP, 7-500992, A & EP, 668785, A US, 5289644, A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 11. 98

国際調査報告の発送日

01.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 紹英 印

4 C

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3454



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 9-87182, A (テルモ株式会社), 31日. 3月. 1997年 (31. 03. 97) (ファミリーなし)	1-8
A	J P, 8-92070, A (森下ルセル株式会社), 9日. 4月. 1996年 (09. 04. 96) (ファミリーなし)	1-8
A	J P, 5-105633, A (清水製薬株式会社), 27日. 4月. 1993年 (27. 04. 93) (ファミリーなし)	1-8
A	J P, 3-195561, A (株式会社日本メディカル・サプラ イ), 27日. 8月. 1991年 (27. 08. 91) (ファミリーなし)	1-8